

201420015B

厚生労働科学研究費補助金

新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

(新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業)

動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

(H24 - 新興 - 一般 - 006)

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 吉川 泰弘

千葉科学大学危機管理学部

平成27年(2015年)3月

報告書の [一部削除] について

報告書に個人情報に記載されていたため、以下の通りページを削除致しました。

文献番号：201420015B

課題番号：H24-新興-一般-006

補助金名：厚生労働科学研究費補助金

研究事業名：新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

年度・研究成果の区別：平成 24 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

研究課題名：動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

研究代表者名：吉川泰弘

【削除箇所】

P 1 ～P28

【修正理由】

平成 24 年度～26 年度の総合研究報告書に、個人情報が掲載された平成 24 年度、25 年度、26 年度の厚生労働科学研究費補助金交付申請書を掲載していたため、P1～P28 を削除致しました。

平成 30 年 7 月 18 日

研究代表者 吉川泰弘

総合研究報告書

動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

研究分野：疾病・障害対策研究分野

研究事業：新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究
(新興・再興感染症に対する革新的医療品等開発推進研究事業)

研究課題：動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

研究代表者 吉川 泰弘

千葉科学大学 危機管理学部

目次

交付申請書

平成24年度交付申請書	1
平成25年度交付申請書	9
平成26年度交付申請書	20

研究概要

平成24年度研究概要	29
平成25年度研究概要	34
平成26年度研究概要	40

研究成果報告書

平成24年度研究成果総括報告	47
平成25年度研究成果総括報告	58
平成26年度研究成果総括報告	72

報告スライド

平成25年度中間報告	84
平成26年度事後報告	88

交付申請書

研究概要

平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

課題番号：H24-新興-一般-006

予定期間：H24年度からH26年度まで

研究代表者：吉川泰弘

所属研究機関：千葉科学大学

所属部局：危機管理学部

職名：副学長・教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 39,185,000 円

I. 研究の意義

- (1) 100種類以上ある動物由来感染症からリスク評価に応じ早期対応の必要な感染症を選別した
- (2) 選択した5つの感染症と1緊急課題について疫学調査を進め、リスクシナリオを検討した
- (3) 課題別にリスクの警告だけでなく、現実的なリスク回避措置について研究を進めた
- (4) 情報の提供だけでなく、当該感染症のリスク回避方法の有効性が検証できる

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) キンカジュウ回虫の病原性評価と駆虫の有効性評価、安全指針の作成
- (2) Bウイルスフリーの展示動物コロニーの作成プログラム検討
- (3) 狂犬病発生時対応の指針2013作成、蝙蝠リッサウイルス等の疫学調査とリスク評価
- (4) 野生動物(アライグマ、イノシシ)、放牧豚のインフルエンザウイルス汚染の調査
- (5) 北海道のエキノコックスフリーモデル区域の作出とエゾヤチネズミの駆虫方法の開発
- (6) カプノサイトファーガの多型解析と迅速診断、新規治療法の開発。

いずれも、重要な動物由来感染症のリスク統御に有効である。

III. 1年間の研究成果

※この期間にどのような成果があったか、研究代表者、研究分担者毎に、できるだけわかりやすく具体的に記述してください。

・研究代表者・協力研究者

- (1) 階層性分析(AHP)法を用いて動物由来感染症を序列化し、5つの重要な疾病を選別した
- (2) 5つの感染症と1緊急課題のリスクシナリオを検討し、各課題の基本戦略を決定した
- (3) 動物園とBウイルス、キンカジュウ回虫等のリスク回避方法について検討・調査を始めた
- (4) フィリピン蝙蝠のフィロウイルス、コロナウイルス等の抗体調査を進めた

・研究分担者

- (1) 北海道・関東の動物園（3園）のニホンサル（Bウイルス抗体を全頭検査した（濱野）
- (2) 実験用マカカサルの群飼育に比べ、水平・垂直感染が起こりにくい傾向が見られた
- (3) 地方自治体、海外研究所の協力をえて狂犬病発生時対応指針2013を作成（井上）
- (4) リッサウイルス検出用PCR法の構築、日本・フィリピン蝙蝠のリッサウイルス抗体調査
- (5) アライグマ、イノシシ、放牧豚のインフルエンザウイルス抗体調査（前田）
- (6) アライグマでは豚由来、鳥由来株と思われる感染があった。イノシシについては検討中
- (7) 北海道、5～11月に広域2地区、小規模1地区で駆虫薬ベイトの散布（八木）
- (8) キツネ糞便による評価で有効性が確認された。虫卵陽性糞便は認められなかった。
- (9) 分離株カプノサイトファーガの遺伝子解析で、新規の株が発見され、多様性が示された（今岡）
- (10) カプノサイトファーガが補体感受性であることが明らかになり、治療法に利用できる。

IV. 平成25～26年度の課題

- (1) キンカジュウ回虫の神経病原性の確認が必要。安全指針の作成を進める（吉川）
- (2) 動物園数を増やす。Bウイルス陽性個体における再活性化、体内分布、伝播様式の検討（濱野）
- (3) 蝙蝠のリッサウイルス疫学調査の継続、神経細胞でのウイルス増殖抑制法の検討（井上）
- (4) 野生動物、放牧豚でのHPAI感染の可能性を調査する、対象動物のウイルス受容体確認（前田）
- (5) フィールド調査の継続、エゾヤチネズミでの原頭節形成阻止条件の検討（八木）
- (6) カプノサイトファーガの迅速診断法の確立、補体の有効性評価（今岡）

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 狂犬病発生時の各部署（地方自治体等）の具体的な危機管理対応マニュアルが作成された
- (2) キンカジュウ回虫のリスク回避法に関する指針を作成する予定
- (3) キンカジュウ、ニホンザル等、展示動物における特定病原体フリーのコロニーの作成手順が確立されれば、動物由来感染症の危機管理上、その安全性を高められる。
- (4) キタキツネ、エゾヤチネズミの両面から、エキノコックスを撲滅する方法が成功すれば、将来、フリー地域を拡大でき、公衆衛生上の安全性が確保できる。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

※本研究費において行った研究に対するもののみを記載してください。

研究代表者

- (1) 「獣医さん走る：家畜防疫の最前線」、吉川泰弘、幸書房 2012
- (2) Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. S. Taniguchi, Y. Sayama,

N. Nagata, T. Ikegami, ME Miranda, S. Watanabe, I. Iizuka, S. Fukushi, T. Mizutani, Y. Ishii, M. Saijo, H. Akashi, Y. Yoshikawa, S. Kyuwa, S. Morikawa, BMC Veterinary Research 2012, 8:189

- (3) Detection of bat coronaviruses from *Miniopterus fuliginosus* in Japan. Shirato K, Maeda K, Tsuda S, Suzuki K, Watanabe S, Shimoda H, Ueda N, Iha K, Taniguchi S, Kyuwa S, Endoh D, Matsuyama S, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Yoshikawa Y, Akashi H, Mizutani T. *Virus Gene*. 44(1): 40-44, 2012.

研究分担者・協力研究者

- (1) Serial passage of a street rabies virus in mouse neuroblastoma cells resulted in attenuation: potential role of the additional N-glycosylation of a viral glycoprotein in the reduced pathogenicity of street rabies virus. Yamada K., Park C.-H., Noguchi K., Kojima D., Kubo T., Komiya N., Matsumoto T., Mitsui M.T., Ahmed K., Morimoto K., Inoue S., Nishizono A. (2012) *Virus Res.* 165:34-45.
- (2) 狂犬病対応ガイドライン2013・厚生労働省結核感染症課・平成13年2月・井上智、深瀬徹、佐藤克、栗原八千代、佐竹浩之、木村顕輔、白井和也、桶渡清見、矢野さやか、中嶋健介、森田剛史、福島和子、村方佳代
- (3) Comparison of RFFIT Tests with Different Standard Sera and Testing Procedures. Yu, P.-C., Noguchi, A. Inoue, S., Tang, Q., Rayner, S. and Liang, G.-D. (2012) *VIROLOGICA SINICA*, 27:187-193.
- (4) 血液像所見が早期診断に有効であった *Capnocytophaga canimorsus* 敗血症の一症例. 斎藤洋子, 丹野大樹, 吉田詠子, 渡辺洋子, 伊藤真弘, 菅野喜久子, 田中京子, 大花昇, 三浦里織, 阿部良伸, 山本夏男, 今福裕司, 鈴木道雄, 今岡浩一, 金光敬二. 福島県臨床衛生検査技師会誌, 50:135-140, 2012
- (5) 犬・猫咬・搔傷感染から重症敗血症やDICに至ることもある *Capnocytophaga canimorsus* 感染症の現状. 鈴木道雄, 木村昌伸, 今岡浩一, 山田章雄. 感染症学雑誌 86:S469, 2012
- (6) Viral infectious diseases in wild animals in Japan. Shimoda H, Nagao Y, Shimojima M, Maeda K. *Journal of Disaster Research* 2012. 7(3): 289-296.
- (7) Mucosal Adjuvanticity of Fibronectin-Binding Peptide (FBP) Fused with *Echinococcus multilocularis* Tetraspanin 3: Systemic and Local Antibody Responses. Dang Z, Feng J, Yagi K., Sugimoto C, Li W, Oku Y. *PLoS Negl Trop Dis.* 6:e1842. (2012)
- (8) Tetanus as Cause of Mass Die-off of Captive Japanese Macaques, Japan, 2008. Nakano T., Nakamura S., Yamamoto A., Takahashi M., Une Y. *Emerg Infect Dis.* 18: 1633-1635, 2012.
- (9) Epizootic canine distemper virus infection among wild Mammals. Kameo Y., Nagao Y., Nishio Y., Shimoda H., Nakano H., Suzuki K., Une Y., Sato H., Shimojima M. and Maeda K. *Vet Microbiol.* 154: 222-229, 2012.

Ⅶ. Ⅲ (1年間の研究成果)の概要図等

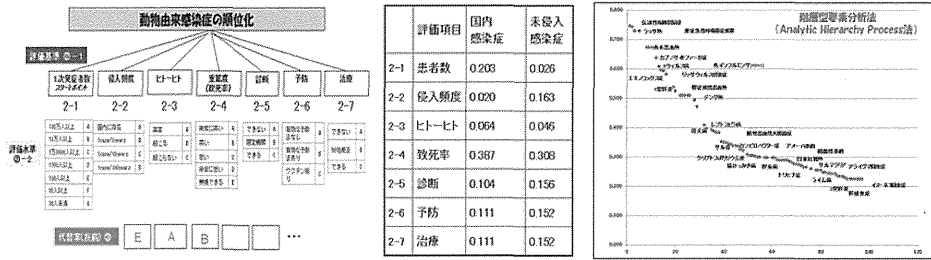
※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。

・動物由来感染症の7つの因子をAHP法により重みづけ、要因を階層化することにより、序列化した。上位20の感染症のうち、早急に対応の必要なものを5つ選別した。

(Bウイルス、リッサウイルス、HPAIウイルス、カプノサイトファーガ、エキノコックス)

これまでの経緯と新しい展開

- ・統一的风险評価法開発(AHP法による7因子のリスク寄与率)
- ・定量的リスク評価法に基づく動物由来感染症の序列化



上位20のうち早期対応の必要な感染症の選択
選択した感染症のリスクプロファイル再検討・検証

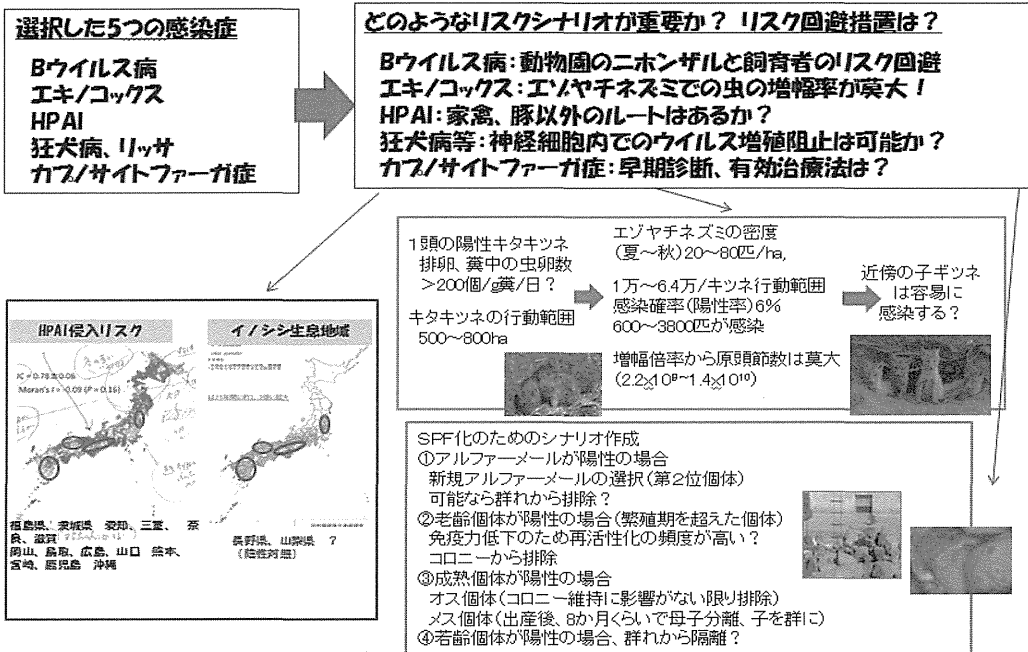
リスク回避法、危機管理方法の設定
ガイドライン作成

感染症	評点
伝染性海綿状脳症	0.748
伝染性神経衰弱症候群	0.744
エボラ出血熱	0.728
マールブルグ病	0.728
コウサシ熱	0.728
ジエーダ合性脳炎	0.694
ハンタウイルス肺症候群	0.675
クリミア-コンゴ出血熱	0.672
南米出血熱	0.672
ニオウイルス感染症	0.672
東部馬脳炎	0.659
カプノサイトファーガ症	0.638
Bウイルス病	0.609
リッサウイルス感染症	0.596
鳥インフルエンザ(H5N1)	0.595
エキノコックス症	0.583
ペンドラウイルス感染症	0.573
日本脳炎	0.562
型野炎	0.538
重症熱性出血熱(HFRS)	0.527

・5つの感染症と緊急課題の1つについて、リスクシナリオの作成、リスク回避法の検討を進めた。

動物由来感染症の危機管理

「リスクの警告」から「リスク回避方法の検討へ」



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

- 昭和 51 年 厚生省国立予防衛生研究所麻疹ウイルス部 (厚生技官)
昭和 52 年—54 年 西独ギーゼン大学ウイルス研究所 (フンボルト留学生)
昭和 55 年 東京大学医科学研究所 (助手、講師、助教授)
平成 3 年 厚生省国立予防衛生研究所筑波霊長類センター (センター長)
平成 9 年 東京大学大学院農学生命科学研究科 (教授)
平成 22 年 同上定年退職、北里大学獣医学部 (教授)
平成 24 年 同上定年退職、千葉科学大学危機管理学部 (副学長・教授)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 山内一也 (東大名誉教授)
故 藤原公策 (東大名誉教授)
宍戸 亮 (元国立予防衛生研究所所長)

・主な研究課題

- 動物由来感染症の統御に関する研究と国際野生動物疾病届出システムの開発研究
我が国の BSE 疫学調査、輸入牛肉等の BSE リスク評価とリスク管理に関する研究
霊長類を用いた環境汚染化学物質の神経系発達への影響に関する研究
One World, One Health 実践のための戦略の開発

・これまでの研究実績 ※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

- (1) 「獣医さん走る：家畜防疫の最前線」、吉川泰弘、幸書房 2012
- (2) Differentiation of neural cells in the fetal cerebral cortex of cynomolgus monkeys. Toyoshima Y., Yoshikawa Y. (他 7 名、2 番目) *Comp. Med.* 62: 53-60, 2012.
- (3) *Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines.* Taniguchi S., Yoshikawa Y. (他 13 名、13 番目) *BMC Veterinary Research.* 8:189, 2012.
- (4) Alternative BSE Risk Assessment Methodology for Beef and Beef Offal Imported into Japan. Yoshikawa Y. (他 11 名、1 番目) *J Vet Med Sci.* 74: 959-968, 2012.
- (5) *Detection of bat coronaviruses from *Miniopterus fuliginosus* in Japan.* Shirota K., Yoshikawa Y. (他 16 名、16 番目) *Virus Gene.* 44(1): 40-44, 2012.
- (6) Multi-locus sequence analysis reveals host specific association between *Bartonella washoensis* and squirrels. Inoue K., Kabeya H., Hagiya K., Kosoy M. Y., Une Y., Yoshikawa Y. and Maruyama S. *Vet Microbiol.* 148: 60-65, 2011.
- (7) Reston Ebolavirus Antibodies in Bats, the Philippines. Taniguchi S., Yoshikawa Y. (他 16 名、16 番目) *Emerg Infect Dis.* 17(8): 1559-1560, 2011.
- (8) PCR assay and conventional isolation of *Salmonella* spp. From Philippine bats. Baticados, WN. Reyes, AWB., Rovira, HG., Masangkay, JS., Ramirez, TJ., Yoshikawa, Y., *Acta Sci. Vet.* 39, 947-952, 2011.

平成25年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題： 動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究
課題番号： H24-新興- 一般 - 006
予定期間： H24年度からH26年度まで
研究代表者： 吉川 泰弘
所属研究機関： 千葉科学大学
所属部局： 危機管理学部
職名： 副学長・教授
年次別研究費(交付決定額)：1年目 40,185,000円 2年目 32,548,000円 合計 72,733,000円

I. 研究の意義

- (1) 約100種の動物由来感染症から重要な5感染症と1緊急課題を選びリスク管理手法を検討した。
- (2) いくつかの感染症はリスクシナリオに必要な疫学調査を進めた。
- (3) 指針作成・広報、当該感染症フリー地域・コロニー作成等、感染症ごとの対応戦略を決めた。
- (4) リスクの警告・情報提供だけでなく、リスク管理方法について、その有効性を検証する。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 本研究では人獣共通感染症の重要度序列トップ20のうち、早急に対応に必要な感染症（Bウイルス病、リッサウイルス病、エキノコックス症、HPAI、カプノサイトファーガ症）と緊急課題キンカジュール回虫症のリスク管理方法に関する研究を進めた。
- (2) これまでのようにリスクを知らせ、啓蒙するだけでなく、疫学調査に基づくリスクシナリオを作成し、重要管理点を絞り込み、リスク回避措置の方法を開発することを目指した。
- (3) 研究成果は指針等として公表。民間や行政と協力して行う病原体フリー区域やフリー動物園の作出は全く新しい試みである。市民の理解を得られ、公衆衛生行政にとって高い貢献度をもつ。

III. 2年間の研究成果

・ 研究代表者

- (1) 評価者から人への感染に関して共同研究の必要性が指摘された。カプノサイトファーガ症、エキノコックス症については、臨床家と共同研究を進めた。他の感染症は、国内での発症例がなく、ヒトに来る前のリスク回避方法の検討に重点を置いた。
- (2) 研究統括班は月1回検討会を開催し、各研究グループの進捗状況の把握、研究戦略について検討した。各グループを個別に招集し、研究のヒアリング、研究方針の明確化、他機関とのコーディネーションに勤めた。研究者全員による研究班会議を年2回開催。
- (3) フィリピンでの蝙蝠捕獲を企画・実施し、材料をリッサウイルス、インフルエンザグループ等に配布した。協力研究者とキンカジュール、Bウイルス統御について戦略を立てた。

・ 研究分担者

- (1) 輸入キンカジュール回虫の汚染状況把握、駆虫の有効性評価、実験感染によるリスク評価を終え

た。安全指針のドラフト案を作成した。26年度指針として公表する予定（吉川、宇根）。

- (2) 北海道、関東の動物園サル山の調査を進めた。陽性個体を間引き、ウイルス再活性化の頻度・ウイルスゲノムの体内分布の解析を進め、Bウイルスフリー動物園にするための検討を進めた。他の動物園にも広げていく（濱野、門平、吉川）。
- (3) 国内犬狂犬病発生時対応のガイドライン 2013 を作成し関係機関に配布。52年ぶりに野生動物で狂犬病が発生した台湾の研究者と協力し、これまで準備されなかった野生動物での狂犬病統御の指針作成のための検討を開始した（井上）。
- (4) 蝙蝠、アライグマ、猪のインフルエンザウイルス抗体、抗原調査を進め、陽性例を確認。ウイルス分離を試みるとともに、北海道の放牧豚についてHPAIの疫学調査を進める（前田、門平）。
- (5) 北海道庁と共同でエキノコックスフリーモデル区域の作出を試みる。終宿主であるキタキツネのベイトによる駆虫とエゾヤチネズミの原頭節形成阻止方法の有効性を評価する（八木）。
- (6) 患者血清を用いた遺伝子検査に成功した。新しいプライマーを設計し、また遺伝子解析を進め、カプノサイトファーガ属菌の遺伝的多型を認めた。より高精度・高感度の迅速診断法の開発、新規治療法の開発を目指す（今岡）。

IV. 平成 26 年度の課題

- (1) キンカジュウ回虫の研究成果をまとめ、安全指針の作成を進める
- (2) 動物園数を増やす。Bウイルス陽性個体におけるウイルス再活性化、体内分布、遺伝子解析により、伝播様式を検討し、ケースに応じたフリーコロニー作出の手順を検討する。
- (3) 蝙蝠のリッサウイルス疫学調査の継続、細胞内抗体による狂犬病ウイルス感染細胞でのウイルス増殖抑制法の検討。野生動物の狂犬病統御の新規ガイドライン作成の検討を開始する。
- (4) 蝙蝠、猪、アライグマ、放牧豚でのHPAI感染の可能性を調査する。対象動物のウイルス受容体確認と体内分布を検索する。
- (5) モデル地区でのフィールド調査の継続。エゾヤチネズミでの原頭節形成阻止条件の検討を進め、フィールドでの有効性評価を行うための戦略を決める。
- (6) カプノサイトファーガ属菌のより高感度・高精度の迅速診断法の確立、補体の有効性評価、新規治療法の検討を進める。

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 国内犬狂犬病発生時の危機管理対応マニュアル（指針 2013）を配付した。時間がかかるが台湾の事例を共同研究し、野生動物での狂犬病発生時の指針を作成する予定。
- (2) キンカジュウ回虫の研究成果をまとめ、ガイドラインを作成、公表する
- (3) Bウイルスフリー動物園サル山、エキノコックスフリー地域等、特定病原体フリーのコロニーやゾーンの作成手順が確立されれば、動物由来感染症の危機管理上、その安全性を高められる。
- (4) 2013年11月1日の厚労省主催技術研修会で、本研究班の吉川（蝙蝠由来感染症）、井上（台湾の野生動物狂犬病事例）、今岡（カプノサイトファーガ等、伴侶動物由来細菌感染症）の講演を行い、研究成果の普及に努めた。

VI. 本研究の成果（発表論文・ガイドライン・マニュアル等）

研究代表者

- (1) Arai, S., Nguyen, S. T., Boldgiv, B., Fukui, D., Araki, K., Dang, C. N., Ohdachi, S. D., Nguyen, N. X., Pham, T. D., Boldbaatar, B., Satoh, H., Yoshikawa, Y., Morikawa, S., Tanaka-Taya, K., Yanagihara, R., and Oishi, K. Novel Bat-borne Hantavirus, Vietnam. *Emerging Infectious Diseases*. 19(7): 1159-1161. 2013.
- (2) Sato S., Kabeya H., Fujinaga Y., Inoue K., Une Y., Yoshikawa Y., Maruyama S. *Bartonella jaculi* sp. nov., *Bartonella callosciuri* sp. nov., *Bartonella pachyuromydis* sp. nov., and *Bartonella acomydis* sp. nov. isolated from wild Rodentia. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2013: 63; 1734-1740.
- (3) 吉川泰弘 Bウイルス感染症、in 感染症症候群, 2013年、pp347-350, 日本臨床社
- (4) 吉川泰弘 牛海綿状脳症 (BSE) in 牛病学 2013年 近代出版
- (5) 吉川泰弘 動物由来感染症 日本野生動物医学会誌 18(3): 75 -82 2013

研究分担者

- (1) 齋藤洋子, 丹野大樹, 吉田詠子, 渡辺洋子, 伊藤真弘, 菅野喜久子, 田中京子, 大花昇, 三浦里織, 阿部良伸, 山本夏男, 今福裕司, 鈴木道雄, 今岡浩一, 金光敬二. 血液像所見が早期診断に有効であった *Capnocytophaga canimorsus* 敗血症の一症例. 福島県臨床衛生検査技師会誌, 50:135-140, 2012
- (2) 鈴木道雄, 木村昌伸, 今岡浩一, 山田章雄. 犬・猫咬・搔傷感染から重症敗血症や DIC に至ることもある *Capnocytophaga canimorsus* 感染症の現状. 感染症学雑誌 86:S469, 2012
- (3) 内藤亮, 瀧口恭男, 秋葉容子, 駿河洋介, 鈴木道雄, 今岡浩一. *Capnocytophaga sputigena* による肺化膿症の1例. 日本呼吸器学会誌, 2(2):157-161, 2013
- (4) 今岡浩一, 鈴木道雄. カプトサイトファーガ・カニモルサス感染症—特集・ペットからの感染症. in 小児科, 金原出版, 54(1): 49-56, 2013
- (5) 鈴木道雄, 今岡浩一. カプトサイトファーガ・カニモルサス感染症 in 日本臨牀別冊 感染症症候群 (第2版) 上, 日本臨牀社, pp.186-189, 2013.
- (6) Saito, M., Oshitani, H., Orbina, J. R. C., Tohma, T., Demetria, C. S., Manalo, D. L., Noguchi, A., Inoue, S., Quiambao, B. P. (2013) Genetic Diversity and Geographic Distribution of Genetically Distinct Rabies Viruses in the Philippines. *PLoS Ne. Trop. Dis.*, 7 e2144
- (7) 鍬田龍星, 高野愛, 下田宙, 前田 健: 「マダニ類が保有・媒介するウイルス感染症」(総説) *Japanese Journal of Veterinary Parasitology*. 12(1): 32-43.
- (8) Hirokazu Kouguchi, Jun Matsumoto, Ryo Nakao, Kimiaki Yamano, Yuzaburo Oku, Kinpei Yagi. Characterization of a Surface Glycoprotein from *Echinococcus multilocularis* and Its Mucosal Vaccine Potential in Dogs: *PLoS One* 8(7):e69821. (2013)
- (9) Kimiaki Yamano, Noboru Takaesu, Masaki Ito, Yoshinori Makino, Mitsuyoshi Takiguchi Kinpei Yagi. First detection of *Echinococcus multilocularis* infection in two species of nonhuman primates raised in a zoo: a fatal case in *Cercopithecus diana* and a case of spontaneous recovery in *Macaca nigra* (in press)
- (10) 門平睦代 欧米各国・地域の野生動物疾病センターの活動, 日本野生動物医学会誌 18(3):93-97, 2013

Ⅶ. Ⅲ (2年間の研究成果)の概要図等

キンカジャー回虫症
汚染調査、駆虫薬有効性、病原性(感染実験)評価
→ 指針作成、関係機関への配布(2014)


狂犬病、リッサウイルス統御
2013狂犬病対応ガイドライン作成(国内犬での発生時危機管理)
台湾で野生動物の狂犬病;新規国内指針の作成検討

Bウイルスフリー動物園 → 日動水協と協議
動物園サル山の疫学調査(経年調査)、陽性個体の間引き
陽性個体のウイルス分布、再活性化調査

高病原性鳥インフルエンザ: 野生動物
フィリピン蝙蝠、イノシシ、アライグマで抗体陽性
イノシシはH1N1pan, アライグマはH5N1抗体

エキノコックス: フリー区域
区域を限定してエキノコックスフリーを目指す
キタキツネ、エゾヤチネズミでのエキノコックス駆除計画実施

カズノサイトファーガ感染症
疫学調査、細菌の遺伝的多様性解析、予防・治療法検討



●研究代表者の研究歴等

・過去に所属した研究機関の履歴

- 昭和 51 年 厚生省国立予防衛生研究所麻疹ウイルス部 (厚生技官)
- 昭和 52 年—54 年 西独ギーセン大学ウイルス研究所 (フンボルト留学生)
- 昭和 55 年 東京大学医科学研究所 (助手、講師、助教授)
- 平成 3 年 厚生省国立予防衛生研究所筑波霊長類センター (センター長)
- 平成 9 年 東京大学大学院農学生命科学研究科 (教授)
- 平成 22 年 同上定年退職、北里大学獣医学部 (教授)
- 平成 24 年 同上定年退職、千葉科学大学危機管理学部 (副学長・教授)

・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- 山内一也 (東大名誉教授)
- 故 藤原公策 (東大名誉教授)
- 宍戸 亮 (元国立予防衛生研究所所長)

・主な研究課題

動物由来感染症の統御に関する研究と国際野生動物疾病届出システムの開発研究

我が国のBSE疫学調査、輸入牛肉等のBSEリスク評価とリスク管理に関する研究
 霊長類を用いた環境汚染化学物質の神経系発達への影響に関する研究
 One World, One Health 実践のための戦略の開発

・これまでの研究実績

- Arai, S., Tabara, K., Yamamoto, N., Fujita, H., Itagaki, A., Kon, M., Satoh, H., Araki, K., Tanaka-Taya, K., Takada, N., Yoshikawa, Y., Ishihara, C., Okabe, N., Oishi, K. Molecular phylogenetic analysis of *Orientia tsutsugamushi* based on the *groES* and *groEL* genes. Vector-borne and zoonotic diseases. 13(11): 825-829. 2013
- 吉川泰弘、食の安全と安心、学術の動向、2013、4月号、68-73
- 吉川泰弘 衛生行政に係る獣医師の卒前、卒後教育の現状と課題 77.706-710、2013 医学書院
- 池本卯典、吉川泰弘、伊藤伸彦 「獣医倫理・動物福祉学」、2013年、緑書房
- 池本卯典、吉川泰弘、伊藤伸彦 「獣医事法規」、2013年、緑書房
- 池本卯典、吉川泰弘、伊藤伸彦 「獣医学概論」、2013年、緑書房
- 吉川泰弘、2012年のBSE対策の見直しと課題、畜産技術、2013、2月号、30-32
- 福所秋雄、青木博史、田村豊、前田秋彦、村上洋介、吉川泰弘 動物微生物検査学 近代出版 2013
- 吉川泰弘 「獣医さん走る：家畜防疫の最前線」、幸書房 2012
- Differentiation of neural cells in the fetal cerebral cortex of cynomolgus monkeys. Toyoshima Y., Yoshikawa Y. (他7名、2番目) Comp. Med. 62: 53-60, 2012.
- Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. Taniguchi S., Yoshikawa Y. (他13名、13番目) *BMC Veterinary Research*. 8:189, 2012.
- Alternative BSE Risk Assessment Methodology for Beef and Beef Offal Imported into Japan. Yoshikawa Y. (他11名、1番目) *J Vet Med Sci*. 74: 959-968, 2012.
- Detection of bat coronaviruses from *Miniopterus fuliginosus* in Japan. Shirota K., Yoshikawa Y. (他16名、16番目) *Virus Gene*. 44(1): 40-44, 2012.
- Genomic and serological detection of bat coronavirus from bats in the Philippines. Shumpei Tsuda, Shumpei Watanabe, Joseph S Masangkay, Tetsuya Mizutani, Phillip Alviola, Naoya Ueda, Koichiro Iha, Satoshi Taniguchi, Hikaru Fujii, Kentaro Kato, Taisuke Horimoto, Shigeru Kyuwa, Yasuhiro Yoshikawa, Hiroomi Akashi. *Arch Virol*. 2012 157(12):2349-55
- Efficacy of soluble recombinant FliC protein from *Salmonella enterica* serovar enteritidis as a potential vaccine candidate against homologous challenge in chickens. Masashi M Okamura, Wakako W Matsumoto, Yasuhiro Yoshikawa *Avian Dis* 56 (2): 354-358, 2012
- Fetal and Neonatal Goiter in Cynomolgus Monkeys Following Administration of the Antithyroid Drug Thiamazole at High Doses to Dams During Pregnancy. Yoshikawa, Tsuyoshi, Moriyama, Akiko, Kodama, Rinya, Sasaki, Yuji, Sunagawa, Tatsumi, Okazaki, Takanobu, Urashima, Asami, Nishida, Yoshiro, Arima, Akihiro, Inoue, Ayumi, Negishi, Takayuki, Yoshikawa, Yasuhiro, Ihara, Toshio, Maeda, Hiroshi. *Journal of Toxicologic Pathology* 2012;24(4):215-222.
- Differentiation of neural cells in the fetal cerebral cortex of cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). Yujiro Toyoshima, Satoshi Sekiguchi, Takayuki Negishi, Shinichiro Nakamura,

Toshio Ihara, Yoshiyuki Ishii, Shigeru Kyuwa, Yasuhiro Yoshikawa, Kimimasa Takahashi. Comp Med. 2012 Feb ;62 (1):53-60.

Effects of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 deficiency on mouse ova. Sayaka Koyanagi; Shigeru Kyuwa, Satoshi Sekiguchi; Hiroko Hamasaki; Kenshiro Hara; Yoshiyuki Ishii; Yasuhiro Yoshikawa. Reproduction (Cambridge, England) 2012; 143(3):271-279

平成26年度 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業 『成果概要』

研究課題：動物由来感染症に対するリスク管理手法に関する研究

課題番号：H24-新興-一般-006

予定期間：H24年度からH26年度まで

研究代表者：吉川 泰弘

所属研究機関、部局：千葉科学大学 危機管理学部

職名：副学長・教授

交付額(含む間接経費):

1年目 40,185,000 円 2年目 32,548,000 円 3年目 30,921,000 円 合計 103,654,000 円

I. 研究の意義

- (1) Zoonosis(約100種)を序列化し、重要な5感染症と1緊急課題のリスク管理方法の開発を検討した。
- (2) 上記6課題は、必要に応じリスクシナリオ作成のため Targeted Surveillance を進めた。
- (3) Guideline の作成・広報、当該感染症フリー地域・コロニー作成等、感染症ごとの対応を決め基盤研究からリスク管理、リスクコミュニケーションへの現実的な展開を試みた。
- (4) これまでのようなリスクの警告・情報提供、教育・啓蒙の他に、動物由来感染症統御のためのリスク管理手法の在り方、General Surveillance の方法・可能性等について、再検討を始めた。

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) Zoonosis の重要度序列トップ20のうち、早急に対応に必要な5つの感染症と緊急課題キンカジュール回虫症のリスク管理方法に関する研究を進めた。
- (2) これまでのようにリスクを知らせ、啓蒙するだけでなく、Surveillance に基づくリスクシナリオを作成し、具体的で実効可能なリスク回避措置の方法を開発することを目指した。
- (3) 研究成果は Guideline 等として公表。動物取扱責任者への教育、民間と協力して病原体フリー区域やフリー動物園の作出を試みた。実行可能なリスク回避策が確立されれば、市民の理解を得られ、公衆衛生行政にとって高い貢献度をもつと考えられる。

III. 3年間の研究成果

・研究代表者

- (1) 厚労省主催の研修会及び動物取扱責任者研修会で本研究班の研究成果等を中心に教育講演を行った(翼手目由来感染症 2013、動物由来感染症へのリスク管理は千葉県で7回、2014)。ホームページ(<http://www.ayyoshi.com>)で Zoonosis, 翼手目と Ebola 出血熱等について紹介した。
- (2) 研究統括班は月1回開催し、各研究グループの進捗状況・研究戦略を検討した。班会議は年間最低2回開催。各グループを個別に招集、研究方針の明確化、他機関とのコーディネーションに勤めた。
- (3) フィリピンでの蝙蝠捕獲を企画・実施し、材料を各グループに配布した。エボラレストンの自然宿主(ジュフロワルーセット)、新規のネルソンバイレオウイルス、ヘルペスウイルス、ハンタウイルス等の発見に寄与。キンカジュールのリスク評価を完了し、パンフレットの作成・配布、指針案を作成した。

・研究分担者

評価委員の指摘に従い、基盤的研究だけでなく研究班として医師、行政との協力研究体制の確立を目指し、カプノサイトファーガ症、エキノコックス症、狂犬病等のリスク管理研究を進めた。

- (1) ペットとしてのキンカジュウの輸入動向・回虫の汚染状況調査、駆虫薬の有効性評価、実験感染（齧歯類、サル類）によるリスク評価を終え、指針案を検討（アライグマ回虫の指針に盛り込む方針）。パンフレットを作成し動物取扱責任者等に配布し、注意喚起とリスク回避方法を説明（宇根、杉山）。
- (2) 北海道、関東のサル山調査を進めた。Bウイルス抗体陽性個体を譲渡してもらい、再活性化頻度を調査。4頭中1頭で著しい抗体価の上昇が見られ、再活性化が示唆された。陽性個体を順次解剖し、ウイルスゲノムの体内分布解析、フリー動物園にするための検討を進めた（濱野、門平、宇根、小野）。
- (3) 国内での犬狂犬病発生時対応のガイドライン2013を作成し、関係機関に配布。陽性犬が診断された場合の対応・疫学調査訓練を宮崎県等で行い、指針の有効性を検証。野生動物で狂犬病が発生した台湾（52年振り）に協力、準備のなかった野生動物での狂犬病統御の指針作成のための検討を進めた。特に恒常的な surveillance 体制の確立について、動物愛護センターの活用等について検討している（井上）。
- (4) 蝙蝠、アライグマ、猪等のインフルエンザウイルス抗体・抗原調査を進め陽性例を確認。猪は豚由来 H1N1, H1N1 パンデミックに、コウモリは A 型ウイルス抗体、アライグマは H5N1 抗体陽性。Targeted Surveillance の対象はアライグマが、ヒトへの感染の可能性としては、猪及び最近、新しい肥育方式が流行している野外飼育の放牧豚を監視するのが適していると思われた（前田、門平）。
- (5) 道庁及び地方自治体、民間団体と共同でエキノコックスフリー区域の作出を試みた。キタキツネのベイトによる駆虫が有効であることを確認。全道に拡大するための戦略の検討が必要である。中間宿主（エゾヤチネズミ）の原頭節形成阻止方法の評価、犬の感染予防用ワクチン開発を進めた（八木、神谷、奥）。
- (6) 患者血清によるカプノサイトファーガ属菌の遺伝子検出に成功。新規のプライマーを設計し、遺伝子解析を進めた結果、カプノサイトファーガ属菌の遺伝的多型を認めた。日本人に病原性を示す新菌種を確認している。医師と協力し、高精度・高感度の迅速診断法、新規治療法の開発を検討。また、バルトネラ属、レプトスピラ等についても伴侶動物の汚染状況を調査した（今岡、鈴木、丸山）。

IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 輸入動物由来感染症：毎年、数回は輸入動物大量死が見られる。輸送時の事故によるもの以外、感染症のケースもある。Passive Surveillance による輸入動物の大量死事例の原因究明、ハイリスク輸入動物購入・メタゲノム解析による網羅的病原体検索等 Active Surveillance 体制の確立が必要。
- (2) 北海道のエキノコックスフリー化（キタキツネ、エゾヤチネズミ汚染統御）を継続すると共に、愛知県の疾病フリー監視（Disease Free Surveillance）を行い、これまでのマニュアルになかった、本土で野犬が陽性になった際の Surveillance マニュアル等をガイドラインに追加する必要がある。
- (3) 継続課題：狂犬病監視は、死亡個体利用（Passive Surveillance）。それに関連して、中・高校や民間団体等で研究・学習に利用される野生動物死体の病原体調査と安全な取扱いマニュアルの作成。死亡個体等の Targeted Surveillance（アライグマ、イノシシ、放牧豚等の HPAI 調査）が必要。カプノサイトファーガ新菌種及びバルトネラ属新菌種等の調査とリスク管理方法の研究を進める必要がある。
- (4) 新しい試みとして、野生動物の監視体制の確立を試みる。台湾では野生動物サーベイランスで狂犬病侵入を明らかにした。また、野犬サーベイランスで本州のエキノコックス汚染が見つかった。さらに

バイオテロの発生リスクが否定出来ず、デング熱のように環境変化により侵入しうる感染症もある。このような感染症のリスクに対し動物モニタリング体制が確立されていない。これまで動物由来感染症は、発生時での動物調査・対物措置対応のみであった。そこで、平常時の継続的なデータ収集を行い、持続的な監視体制 (General Surveillance) を構築する方法を検討・試行する。具体的には、既存のインフラで未完 (狂犬病対策で再構築中) の動物愛護センター機能を利用し、動物由来感染症の感染源調査機関として位置づけ、インフラ整備、基地のモデル構築を行う。

V-i. 実用化(ワクチン、診断薬、治療薬の開発等)への貢献の可能性

- (1) エキノコックスのワクチン (イヌ、及びヒト用) 及び中間宿主 (エゾヤチネズミ、ヒトなど) の原頭節形成阻止剤開発
- (2) 小型抗体等を利用し、免疫染色による光学顕微鏡下での病理組織診断法を確立し、蛍光顕微鏡などのない施設でも診断可能な体制を構築する (General Surveillance のため)。
- (3) カプノサイトファーガ属菌の迅速、高感度な診断法の開発

V-ii. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 本州野犬のエキノコックスのサーベイランスマニュアルを作成し、ガイドラインに追加
- (2) 中・高校や民間で研究・学習に利用する野生動物死体の病原体調査と安全な取扱いマニュアル作成
- (3) 輸入動物の病原体調査、リスク評価を行い、成果をキンカジュ一回虫事例のように関係者に広報。

VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者

Kadohira M, Hill G, Yoshizaki R, Ota S, Yoshikawa Y. Stakeholder prioritization of zoonoses in Japan with analytic hierarchy process (AHP) method. *Epidemiol. Infect.* 2014 Sep 8:1-9

Sato S., Kabeya H., Fujinaga Y., Inoue K., Une Y., Yoshikawa Y., Maruyama S. *Bartonella jaculi* sp. nov., *Bartonella callosciuri* sp. nov., *Bartonella pachyuromydis* sp. nov., *Bartonella acomydis* sp. isolated from wild Rodentia. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2013; 63: 1734-1740.

Arai, S., Nguyen, S. T., Boldgiv, B., Fukui, D., Araki, K., Dang, C. N., Ohdachi, S. D., Nguyen, N. X., Pham, T. D., Boldbaatar, B., Satoh, H., Yoshikawa, Y., Morikawa, S., Tanaka-Taya, K., Yanagihara, R., Oishi, K. Novel Bat-borne Hantavirus, Vietnam. *Emer Infect Dis.* 19(7): 1159-1161. 2013.

Taniguchi, S, Sayama, Y, Nagata, N, Ikegami, T, Miranda, ME, Watanabe, S, Iizuka, I, Fukushi, S., Mizutani, T, Ishii, Y, Saijo, M, Akashi, H, Yoshikawa, Y, Kyuwa, S, Morikawa, S. Analysis of the humoral immune responses among cynomolgus macaque naturally infected with Reston virus during the 1996 outbreak in the Philippines. *BMC Veterinary Research.* 2012; 8:189

Shirato K, Maeda K, Tsuda S, Suzuki K, Watanabe S, Shimoda H, Ueda N, Iha K, Taniguchi S, Kyuwa S, Endoh D, Matsuyama S, Kurane I, Saijo M, Morikawa S, Yoshikawa Y, Akashi H, Mizutani T. Detection of bat coronaviruses from *Miniopterus fuliginosus* in Japan. *VirusGenes.* 2012; 44(1):40-4.

研究分担者

Nguyen, A.T.K., Nguyen, T.T., Noguchi, A., Nguyen, D.V., Ngo, G.C., Thong, V.D., Olowokure, B., Inoue, S. (2014) Bat Lyssaviruses, Northern Vietnam. *EID*, 20:161-163.

Kentaro Tohma, Mariko Saito, Taro Kamigaki, Laarni T. Tuason, Catalino S. Demetria, Jun Ryan C. Orbina, Daria L. Manalo, Mary E. Miranda,